

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

973

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

MOSSER DANIEL

Né le 22 Mai 1940, à LE PUY (Haute-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le

1970

**A propos du Traitement par le Lactulose
des encéphalopathies porto-cave dans un
service de médecine générale**

Président : M. CACHIN, Professeur

PARIS - 1970

Année 1970

No

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

MOSSER Daniel

Né le 22-V-1940 à LE PUY (Haute-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le 1970

A propos du traitement par le Lactulose des encéphalopathies porto-caves dans un service de médecine générale.

Président : M. CACHIN , Professeur



A ma femme et à ma fille

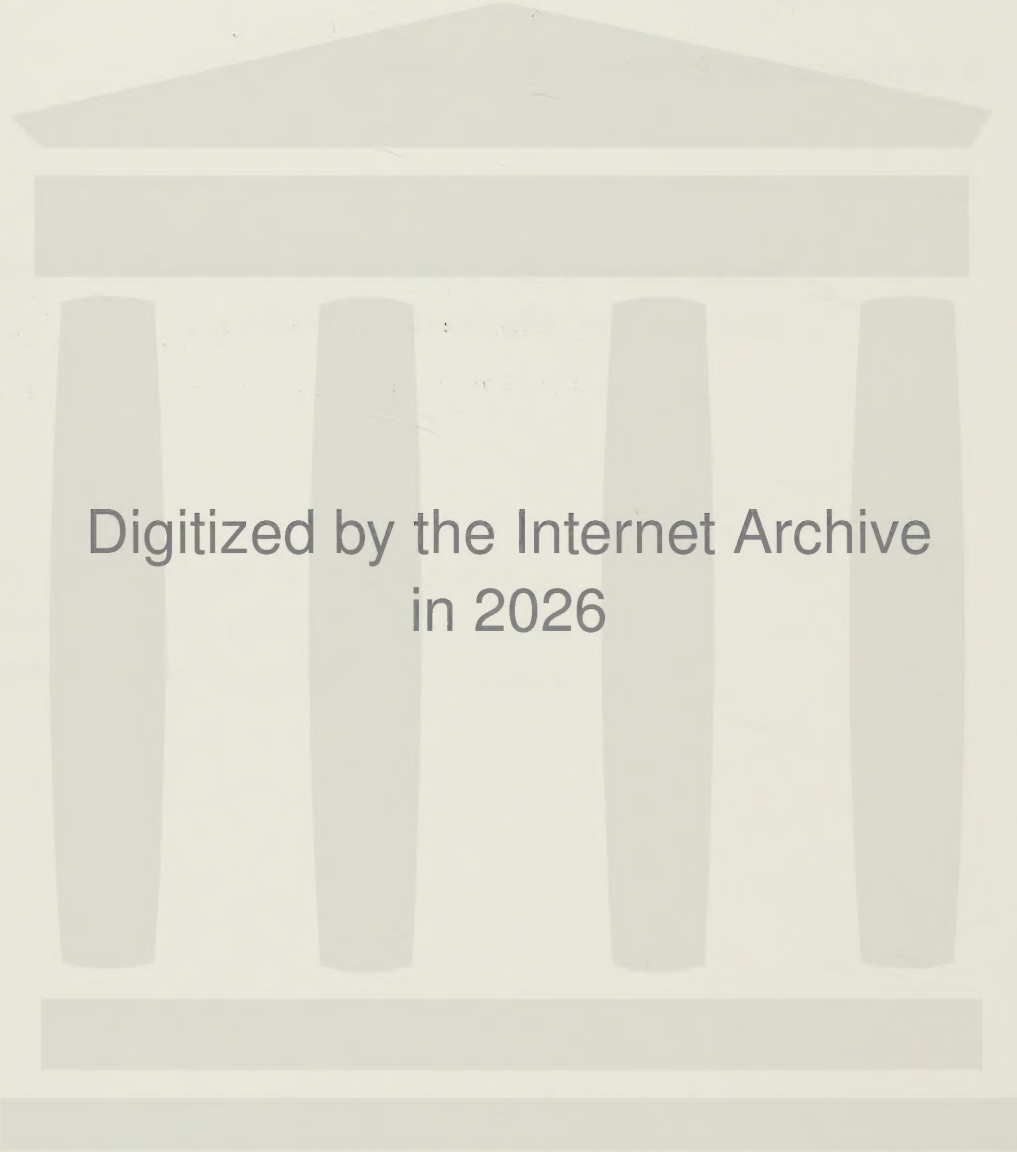
A mes parents et ma famille

A tous mes amis

A Monsieur le Professeur M. CACHIN

Professeur à la faculté de médecine de Paris
Médecin des hôpitaux de Paris.

en témoignage de ma profonde reconnais-
sance d'avoir bien voulu accepter de
donner sa caution à cette thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551512_0019

A Monsieur le Docteur LAQUERRIERE

Ancien interne des hôpitaux de Paris
Médecin-Chef de l'hôpital de Melun

qui a volontiers mis à ma disposition
un nombre très important de dossiers
où étaient consignés les résultats d'un
travail d'observation clinique et d'ex-
périmentation thérapeutique considérable.

A Monsieur le Docteur BERCY

Médecin assistant à l'hôpital de Melun.

sans qui ce travail n'aurait pas été
entrepris et qui a bien voulu m'aider
de conseils précieux.

Un service de médecine générale d'un hôpital périphérique de la banlieue parisienne est amené à accueillir un grand nombre de malades présentant des signes d'intoxication éthylique de degrés divers (n'ayant d'ailleurs pas obligatoirement motivé l'hospitalisation).

Nous serons amenés à revoir bien souvent un grand nombre d'entre eux au cours des hospitalisations récidivantes marquant les différentes étapes de la cirrhose hépatique qui va se décompensant de plus en plus gravement. L'état général de ces malades se détériore de plus en plus et leur état neuropsychique se modifie soit brusquement et dramatiquement, soit progressivement, les troubles de la conscience, en apparence bien supportés par le malade et son entourage, ayant dans ce cas fait leur apparition depuis parfois longtemps.

C'est à tous les stades de décompensation de cette cirrhose, que les signes neuropsychiques d'intoxication soient évidents ou non, que le médecin peut être amené à tenter d'améliorer un syndrome auquel on peut rattacher une grande partie de ces désordres : l'encéphalopathie porto cave conduisant au redoutable coma hépatique qui constitue un élément très péjoratif de l'évolution générale de la maladie, marquant l'ultime évolution de la cirrhose à l'occasion de poussées hémorragiques digestives.

Malgré l'apparition de médications essentiellement antiammoniémiques, visant à faire réintégrer l'ammoniac dans le cycle de Krebs ou cherchant à pallier à l'insuffisance des fonctions de détoxication hépatique, les résultats obtenus pour améliorer l'éventail des malades intéressés par cette thérapeutique étaient inconstants et malheureusement très partiels.



L'idée si fertile de l'équipe de Zürich, (Bircher, Müller et Cuggenheim) ne manqua pas de susciter ici, comme avant nous dans de grands centres hospitaliers, un intérêt considérable d'autant plus que les premiers "grands malades" porteurs d'encéphalopathie porto cave et soumis à ce traitement dans notre service, eurent la bonne idée de sortir spectaculairement de l'état agonique où ils se trouvaient pour ressusciter en moins de 24 heures et retrouver un état de conscience quasi normal en moins de trois jours.

L'expérimentation du lactulose dans notre service, commencée en Juin 1968 et continuée jusqu'à ces jours, a largement débordé le traitement d'urgence du coma hépatique et s'est adressée à une catégorie d'alcooliques invétérés très variés. C'est du dépouillement des dossiers de cette période que nous ferons état.

P L A N
=====

I -

A/ Rappel clinique sur l'encéphalopathie portocave.

B/ Le lactulose

- a) Composition

- b) mécanisme d'action.

II - Méthode de travail

A/ Recrutement des malades

B/ Critère de surveillance du traitement.

III - Observations

IV - Discussions et commentaires

V - CONCLUSION

VI - BIBLIOGRAPHIE

I -

A/ Rappel clinique sur l'encéphalopathie porto cave

Les manifestations neuropsychiques qui caractérisent l'encéphalopathie porto cave et qui sont particulièrement nettes lors du coma hépatique sont attribuées à des troubles métaboliques au niveau de l'encéphale, provoqués semble-t-il, par l'ammoniac, des amino-acides libres et des phénols libres en proportion anormalement élevée dans la circulation générale.

Ces produits de la dégradation des protéines alimentaires par la flore prothéolitique intestinale sont normalement absorbés par la muqueuse colique et véhiculés vers le foie par la veine porte. C'est à ce niveau qu'ils sont intégrés dans le cycle de l'uréogénèse et transformés en urée qui sera éliminée par le rein.

Lorsque les fonctions de détoxication du foie sont altérées par une insuffisance hépatique sévère, lorsqu'il existe des voies de dérivation permettant la fuite de sang veineux portal vers la circulation générale en court-circuitant le foie par un système d'anastomoses porto cave, où le débit sanguin augmente parallèlement à l'importance de l'hypertension portale, les conditions d'apparition de l'encéphalopathie porto cave seront alors réunies.

L'encéphalopathie porto cave se manifeste par :

.../...

1/ Des troubles de la conscience

classés en 4 degrés divers qui vont de la simple désorientation jusqu'au précoma ou même coma en passant par une phase confusionnelle marquée.

2/ Des troubles psychomoteurs :

troubles de l'élocution, du graphisme ; flapping-trémor.

3/ Les examens complémentaires montreront de façon très fréquente une élévation importante du taux d'ammoniémie par rapport à la normale .

- l'E. E. G. est altéré et caractérisé par l'apparition d'ondes delta.
- Le pH sanguin évolue vers l'acidose et constitue un facteur aggravant.

B/ Le lactulose

a) Composition

Le lactulose ou (3 galactosido fructose est un disaccharide obtenu artificiellement à partir du lactose par un processus d'épimérisation.

.../...

Il peut être hydrolysé en deux monosaccharides galactose et fructose en présence d'enzymes spécifiques.

b) Mécanisme d'action

Plusieurs mécanismes d'action sont proposés actuellement pour donner une explication à l'activité du lactulose.

Pour certains auteurs, le lactulose ne peut être hydrolysé en fructose et galactose et donc absorbé au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle par absence d'enzyme spécifique à leur niveau. Il parviendra intact au niveau du colon où il sera directement utilisé par la flore saccharolytique qui le dissociera pour son propre compte. La production d'acides organiques (acide lactique et acide acétique en particulier) provenant de cette activité bactérienne sera abondante et le pH des selles baissera rapidement. Grâce à l'apport énergétique constitué par le lactulose, la flore saccharolytique se développerait rapidement, rompant l'équilibre entre flore saccharolytique et flore prothéolytique intestinales et entraînant l'involution progressive des colonies prothéolytiques responsables de la production des dérivés ammoniacaux, par un phénomène de bio-compétition.

Le lactulose aurait donc le grand mérite d'abaisser progressivement la production de substances toxiques à partir des protéines alimentaires.

Il semble cependant difficile d'expliquer ainsi l'extraordinaire rapidité d'action du lactulose sur les troubles de la conscience gravissimes de certains encéphalopathes porto cave (quelques minutes parfois, après administration de lavements de 300 ml de soluté à 66 % de lactulose, additionnés de 700 ml d'eau.)

Pour d'autres auteurs (Charbonnier par exemple), il semble qu'il faille s'orienter plutôt vers un mécanisme de "dialyse acide du colon" comme le montrerait la rapidité d'action des lavements prescrits dont le pH est de 4,5.

Le mode d'action du lactulose serait plutôt en rapport avec l'acidification du contenu colique qui, d'après la loi de diffusion non ionique, entraînerait un déplacement de l'ammoniac plasmatique vers le pôle acide de la muqueuse colique, et son élimination vers le contenu fécal.

Comment le lactulose pourrait-il entraîner une acidification des selles ? Est-ce que l'activité de la flore saccharolytique suffirait à l'expliquer ? Il semblerait (expérimentations chez l'animal faites par Haenel) que le lactulose augmenterait l'activité d'une β galactosidase active du colon (comme le prouverait la présence tardive de galactose dans les urines après administration du lactulose) provoquant l'abaissement du pH fécal.

Pour ces auteurs, la diminution de l'activité des colonies de bacilles prothéolytiques ne serait pas évidente comme nous l'indique le contrôle de la production d'uréase par cette flore chez le rat, production qui n'est pas du tout modifiée par un traitement prolongé au lactulose.

En résumé :

Deux théories sont proposées actuellement quant au mécanisme d'action du lactulose :

.../...

1/ Le lactulose agirait essentiellement en diminuant la formation d'ammoniac et d'amines toxiques par action directe sur la flore prothéolytique colique.

2/ Le lactulose, en provoquant l'abaissement du pH des selles, favoriserait une fuite rapide de l'ammoniac et des produits toxiques vers le contenu fécal par "dialyse acide colique".

Les expériences pratiquées récemment chez l'animal sembleraient donner plus de poids à la seconde hypothèse.

II - METHODES DE TRAVAIL

A/ Recrutement des malades

- Le traitement "antiammoniémique" par le lactulose n'a pas été appliqué aux seuls malades cirrhotiques présentant des signes cliniques nets d'encéphalopathie porto cave mais aussi aux sujets chez lesquels un bilan biologique a montré un taux élevé d'ammoniémie pris dans une population d'alcooliques "tout venant".

Pratiquement tous ces malades étaient des "éthyl-iques" avérés, presque tous ses cirrhotiques décompensés tout à fait typiques.

Sur 114 dossiers dépouillés, 32 ont été retenus ; certains malades en effet avaient reçu isolément ou en association diverses drogues à visé antiammoniémiques, d'autres avaient subi un traitement de trop courte durée dont il est difficile de tirer des conclusions.

- Tous nos patients étaient soumis à un régime normo-protidique, tous les ascitiques étaient au régime sans sel.

- Les contrôles biologiques ont été effectués à un rythme variable suivant l'état du malade, en moyenne tous les 6 à 8 jours.

- Par ailleurs, le traitement de la cirrhose ou de l'éthylisme chronique a comporté outre le régime sans sel, la vitaminothérapie K1 injectable, la vitaminothérapie B et PP,

.../...

les diurétiques (forusémide, antialdostérone, acide éthacinique) voire les corticoïdes.

B/ CRITERES DE SURVEILLANCE

Ils ont été basés sur les paramètres suivants :

1/ L'état clinique

Il est évalué selon :

a) Des signes psychiques et neurologiques

- Perturbations de la conscience : le degré des troubles de la conscience du malade ont été appréciés selon la classification du PR. léger :

- Stade I : désorientation, perte de mémoire
- Stade II : somnolence, paresthésies
- Stade III : Précoma, troubles marqués de la conscience
- Stade IV : coma profond.
- Le stade 0 correspondant à l'état normal.

b) Des perturbations psychomotrices

allant des troubles de la parole, de l'écriture jusqu'au "flapping trémor".

c) Des altérations de l'E.E.G. : (surveillance de l'apparition d'ondes delta).

.../...

En fait cet examen n'a pas été pratiqué aussi souvent que nous l'aurions désiré du fait de l'éloignement important du laboratoire d'électro-encéphalographie de notre centre.

d) Des signes cliniques associés

- Présence ou non d'un syndrome hémorragique (hématémèses essentiellement - moelena).
- degré de décompensation de la cirrhose (ascite - ic-
tère - oedèmes - cachexie).

e) Des autres signes éventuels :

- insuffisance cardiaque
- néphropathie
- troubles respiratoires
- infection intestinale, pulmonaire ou générale.

2/ Les troubles biologiques

Nous avons retenu :

- taux d'ammoniémie

apprécié et suivi sur la seule ammoniémie veineuse pour des raisons techniques, dont le taux normal pour la méthode de notre laboratoire est situé en dessous de 50 à 60 γ / 100 ml.

.../...

- Temps de Quick, plaquettes, TS-TC, appréciant les troubles de la coagulabilité.
- Tests inflammatoires - Gros - Hanger - Mac Lagan.
- Numération, formule sanguine, V.S.
- Examen de selles - coproculture.
- E. E. G.

3/ La tolérance du malade au lactulose a été suivie sur le nombre des selles et leur aspect.

4/ L'évolution clinique et biologique a été mentionnée et les critères suivants ont été retenus :

- date du retour de la conscience à l'état normal et ses étapes.
- chute de l'ammoniémie au-dessous de 90 μ /100 ml. et sa rapidité.
- Evolution ultérieure de la cirrhose (stabilisation avec ou sans séquelles, défavorable par hémorragies massives et répétées, par décompensation hydro-électrolytique, par infection générale.

.../...

5/ Doses et durée du traitement

Elles ont été fixées de façon empirique selon l'état de conscience et le taux d'ammoniémie, la dose d'attaque était d'autant plus élevée que les désordres étaient plus alarmants. Les limites ont été placées entre 30 ml et 180 ml par jour.

Le lactulose a été maintenu aussi longtemps que persistaient les troubles neurologiques et le taux élevé d'ammoniac.

- Le traitement a été repris à chaque nouvelle poussée évolutive de l'encéphalopathie, parfois sur une simple réascension importante de l'ammoniémie, sans signes neurologiques patents.

III - O B S E R V A T I O N S

=====

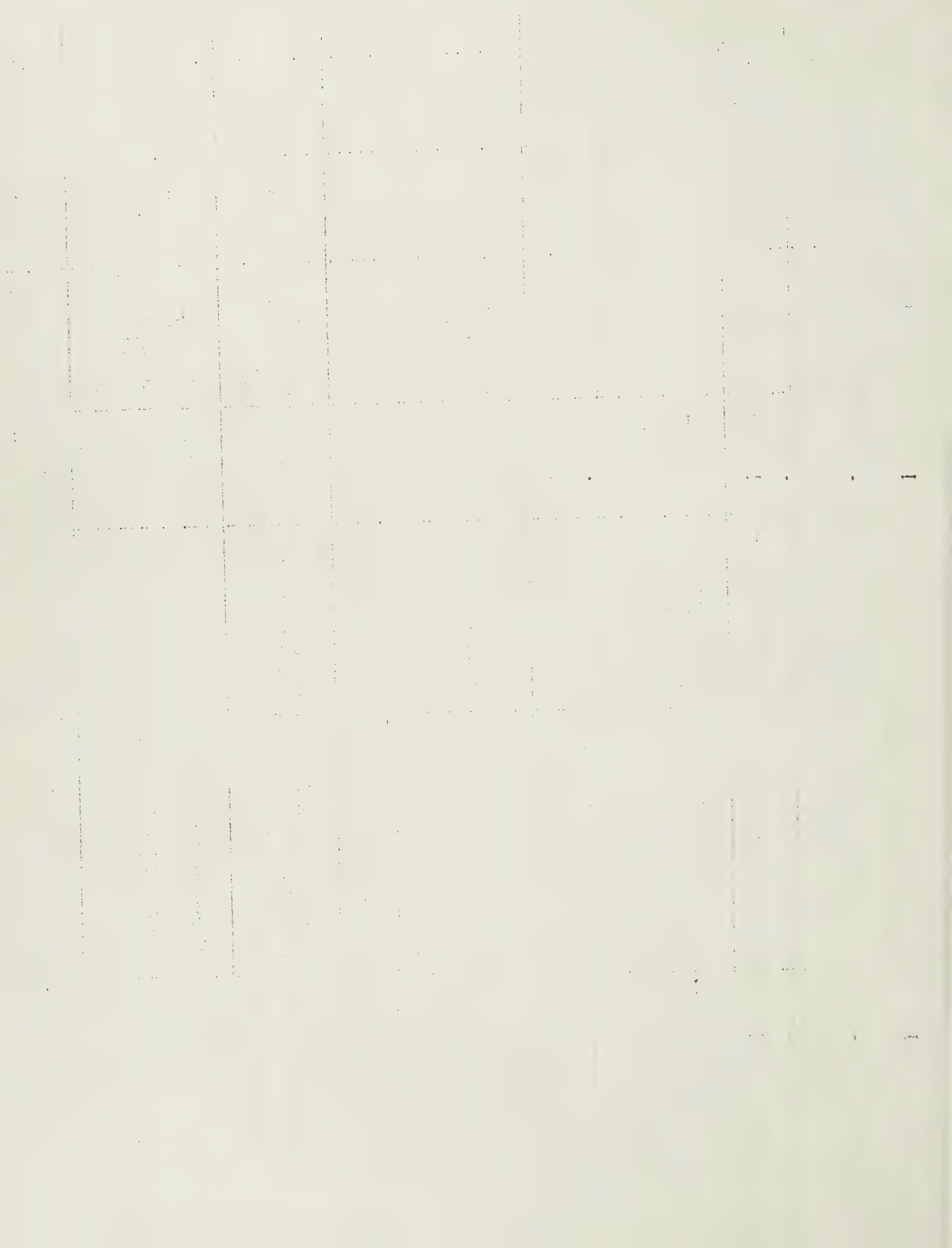
1
NOMS
AGE

BILAN CLINIQUE INITIAL

BILAN BIOLOGIQUE INITIAL

	Décompensation éthylque	Stade de l'encéphalo- pathie	Signes ! hémorra- ! giques	Autres signes	Ammoniac ! mie ! (maxima)	Pro- throm- bine	Tests hépa- tiques	Anémie
1/ M. FAU... 66 ans	Cirrhose ascitique + Oedèmes + ictère + gros lobe gauche du foie circulation colla- térale	Stade III Confusion Subcoma	Hématé- mèse impor- tante		168 (212)	50 %	Modérément perturbés	2.140.00
2/ M. FAU... 66 ans	Cirrhose ascitique + oedèmes + ictère + gros lobe gauche du foie + circulation colla- térale	Stade II Somnolence	0	Insuffi- sance cardiaque	172 (130)	24 %	Effondrés	2.400.00
3/ M. VAN... 52 ans	Cirrhose ascitique + subictère + petit foie	Stade I Désorientation	0	Cachexie Hypo ten- sion	126 (130)	45 %	Modérément perturbés	4.140.00
4/ M. CIS... 66 ans	Cirrhose sans ascite + subictère + très gros foie	Stade III Désorientation Confusion Prostration	Selles noires	Epigas- tralgie Pb de Néo et cirrho- se	300 (350)	39 %	Normaux	3.290.00
5/ Mme COP... 66 ans	Cirrhose ascitique + oedèmes + subictère + foie non perçu	Stade I perte de mé- moire	Petite hématé- mèse	Mauvais état géné- ral in- fection à staphylo et gram -	129 (200)	50 %	Modérément perturbés + bloc	3.100.00

B



I BILAN BIOLOGIQUE INITIAL	TRAITEMENT PAR LACTULOSE				EVOLUTION SOUS TRAITEMENT	
	Dose	Durée	Tolérance	Clinique	Ammoniémie	Ultérieurement
E.E.G. = ondes thétas	120 ml	15 jours	Très bonne	Stade 0 en 5 J	87 8 au 14 j. 75 8 au 34 j.	Régression mais sortie précoce.
	45 ml	14 jours	Diarrhée	Stade 0 en 7 j	82 8 au 10 j.	Décès par hémorragies massives
	60 ml	6 jours	Très bonne	Stade 0 en 4 - 5 jours	83 8 au 15 j.	Stabilisation puis décès par infection générale
	120 ml puis 60 ml	30 jours	Diarrhée	Stade II & III alternés pen- dant 1 mois	100 8 au 30 j.	Stabilisation mais dété- rioration psychique grave
	120ml/8j. 90 ml/23j. 60 ml/48J.	79 jours	Bonne	Stade 0 en quelques jours	100 8 au 54 j	Assèchement Bon état général

2 NOMS
AGE

BIAN CLINIQUE INITIAL

BIAN BIOLOGIQUE INITIAL

Décompensation éthylrique	Stade de l'encéphalo- pathie	Signes hémorra- giques	Autres Signes	Ammoniac (maxima)	Prc- throm- bine	Tests hépa- tiques	Aném
6/ Mme STI. 48 ans	Cirrhose ascitique + oedèmes	Stade I légers trou- bles de mémoi- re	Cachexie Fièvre avec infection intestinale	190	50 %	Modérément perturbés	3.700.0
7/ M. ELL. 44 ans	Cirrhose ascitique + oedèmes + petit foie + prédelirium + polynévrite	Stade I rasqué par délirium	Epigastral gies Infection intestinale cachexie	220	46 %	Légèrement perturbés	4.200.0
8/ M. PRA. 73 ans	Ethylisme chronique + gros foie + légère circulation collatérale + sans ascite	Stade I Apathie Perte de mémoire	Eczéma Allergie Bronchite chronique	158	44 %	Modérément perturbés	3.500.0
9/ M. WAL. 31 ans	Ethylisme chronique + très gros foie + sans ascite + prédelirium + polynévrite	Stade II masqué par délirium	Débilité	250	65 %	Modérément perturbés + BSP effondrée	3.200.0
10/ M. MAT. 37 ans	Cirrhose sans ascite + gros foie + circulation colla- térale + délirium tremens	Stade III avec Précoma masqué par dé- lirium tremens	Rectoma- Hyperlipé- démie gies im- por- tantes	160 (230)	71 %	Fortement perturbés	2.630.

TRAITEMENT PAR LACTULOSE

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Autres Examens	Dose	Durée	Tolérance	Clinique	Ammoniémie	Ultérieurement
	60 ml puis 90 ml	30 jours	Très bonne	Stade 0 en 5j.	Persistance de taux à 150 μ	- Stabilisation - Cure de désintoxication
17 céto bas Nombreux gram- (coprocult.) Hyponatrémie	45 ml puis 60 ml	30 jours arrêt de 15 jours 12 jours	Très bonne	Stade 0 en quelques jours	82 μ au 16 j. arrêt 20 j. remontée à 150 μ	Neuro = 0 Cirrhose : +++ Décès par infection
	45 ml	11 jours	Excellente	Peu évidente car détériora- tion	60 μ au 12 j.	Etat stabilisé mais détérioré
	45 ml/7 j. 90 ml/14j. 45 ml/10 j.	30 jours	Excellente	Stade 0 en quelques jours	200 μ au 7 j. 68 μ au 21j. 54 μ au 30j.	Régression mais détérioration
EEG = anomalies diffuses	90 ml 30 ml 120 ml	38 jours	très bonne	Stade 0 en 8 - 10 jours	50 μ au 16j. remontée à 210 μ 45 μ au 36j.	Régression + anémie

BILAN CLINIQUE INITIAL			BILAN BIOLOGIQUE INITIAL					
NOMS AGE	Décompensation éthylque	Stade de l'encéphalo- pathie	Signes hémorra- giques	Autres Signes	Ammoniac mie (maxima)	Pro- throm- bine	Tests hépa- tiques	Ancé
11/ M. MAT. 58 ans	Cirrhose sans ascite + gros foie + circulation colla- térale	Stade III Précoma	Rectorra- gies	Crises comitiales	93 (250)	58 %	Modérément perturbés	1.790.
12/ M. NEZ.	Cirrhose ascitique + oedèmes + gros foie + circulation colla- térale	Stade II Désorientation Apathie	0	Infection intestinale Souffle systoliti- que d'IM	218	35 %	légèrement perturbés	4.100.
13/ M. MID. 41 ans	Cirrhose ascitique + oedèmes + gros foie + subictère + circulation colla- térale	Stade II Désorientation Flapping trémor Somnolence	0	Pneumopathie Infection intestinale	300	52%	Normaux	4.700.
14/ M. COU. 58 ans	Cirrhose + lame ascite + flapping trémor + subictère + circulation colla- térale	Stade III Subcoma Prostration	0	Mauvais état géné- ral Infection intestinale	118 (180)	51 %	Non faits	3.900.
15/ M. GAU. 52 ans	Cirrhose ascitique + gros foie + ictère + circulation colla- térale + flapping trémor	Stade IV Coma Babinski bila- téral	0	Adénome Prost. Infection intestinale	230	30 %	Légèrement perturbés	4.000.

TRAITEMENT PAR LACTULOSE

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Autres Examens	Dose	Durée	Tolérance	Clinique	Ammoniémie	ultérieurement
EEG = ondes à fronts raides diffu- ses	60 ml	12 jours	diarrhée obligeant à l'arrêt	Stade 0 en quelques jours	70 8 au 12 j. pas de remon- tée à l'arrêt	Régression pond de débilité
	60 ml/25j. 30 ml/3j.	28 jours	Très bonne	Stade 0 en quelques jours	90 8 au 20 j. 52 8 au 58 j. 53 8 au 75 j. malgré arrêt depuis 50 j.	Régression totale alors que la cirrhose évolue défavorablement
Copro = Nombreux B. Gram -	90 ml	24 jours	Bonne Epigastral- gies + hé- morragies après cor- ticoïdes	Stade I en 10-12 jours	120 8 au 8 j. mais remontée à 240 8 - 150 8	Hématémèses ++ Décédé par hémorragies cataclysmiques
EEG = ondes thétas	45 ml / 5j. 90 ml / 13j. 120 ml / 12j. 90 ml en lavement	26 jours	diarrhée obligeant à l'arrêt	Stade I en 4 jours coma hépatique améliora en 5 jours	118 8 à 65 8 /5j. 150 8 à 85 8 /9j. plusieurs ammoniémies artérielles	Déchéance rapide Décédé par hémorragies massives
EEG = Altérations bi-frontales nettes Copro - B Gram -	90 ml/10j. 45 ml/5j. Arrêt 12 j. 45 ml/6 j.	21 jours	Diarrhée	Stade 0 en 4 + 5 jours	86 8 au 9 j. remontée à l'arrêt à 155 8 au 12j. 80 8 en 6 j.	Déchéance progressive de la cirrhose. Décès subit

4 NOMS
AGE

BILAN CLINIQUE INITIAL

BILAN BIOLOGIQUE INITIAL

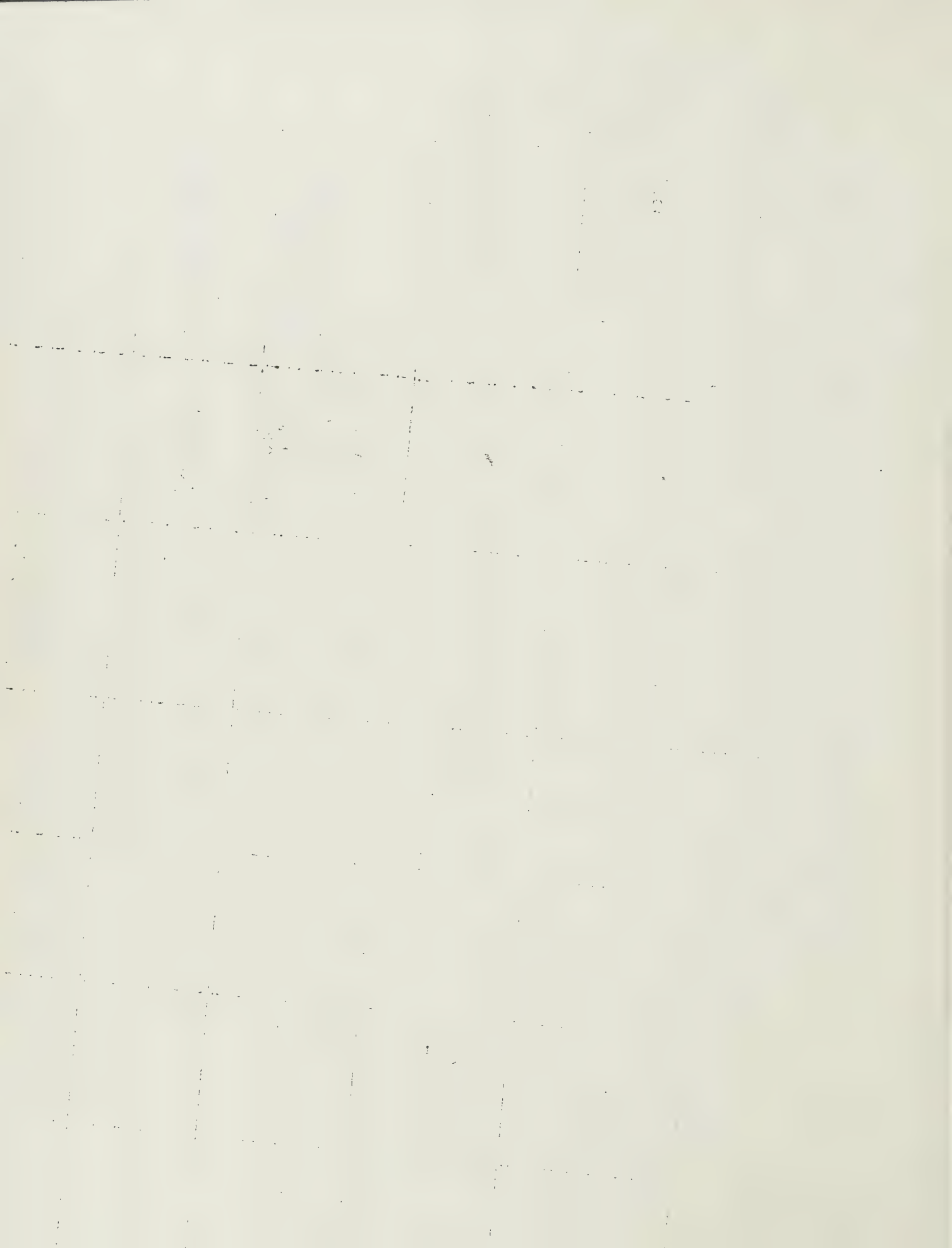
	Décompensation éthylrique	Stade de l'encéphalo- pathie	Signes hémorra- giques	Autres Signes	Ammonié- mie (maxima)	Pro- throm- bine	Tests hépa- tiques	Année
16/ M. CHE. 56 ans	Cirrhose sans ascite + gros foie + circulation colla- térale	Stade III Semi-comateux	Grandes hématé- mèses	Mauvais état général Ostéonécro- se de la tête fémorale	200 γ	70 %	Normaux	3.200.000
17/ M. DUR. 64 ans	Cirrhose ascitique + petit foie + ictère + circulation colla- térale	Stade IV	Grandes hématé- mèses	Mauvais état général avec ano- rexie	82 γ (150)	43 %	très perturbés	3.000.000
18/ M. HUR 58 ans	Cirrhose ascitique + petit foie + ictère + circulation colla- térale	Stade III Semi-coma Confusion	0	Mauvais état général Infection digestive	142 γ (120)	39 %		4.200.000
19/ M. CUI. 47 ans	Ethylisme chronique + gros foie + prédélirium	Stade I Petits troubles mnésiques	Hématé- mèse Moelena	Gastrite	101 γ (120)	50 %	Moderément perturbés	2.900.000
20/ M. POU. 60 ans	Cirrhose ascitique + oedèmes + subictère + circulation colla- térale	Stade I quelques trou- bles de mémoire Apathie légère	0	Cachexie Infection digestive Graves trou- bles ioni- ques	200 γ	40 %	atteinte dissociée (Gros effon- dré)	2.600.000

F. T. MAN
INITIAL

TRAITEMENT PAR LACTULOSE

EVOLUTION SCUS TRAITEMENT

Autres Examens	Dose	Durée	Tolérance	Clinique	Ammoniémie	Ultérieurement
	90 ml	10 jours	Très bonne	Stades I en quelques H. Stade 0 en 2 jours	100 X	Stabilisation de la cirrhose Hypertension portale avec hémorragies répétées
	300 ml/24j en lavements	3 jours	Très bonne mais stade de préterminal	Stade II en 2 - 3 jours puis stade IV	56 X	Décès par hémorragies massives après longue stabilisation cirrhotique
Troubles ioniques graves Copro = B gram négatifs nombreux	60 ml + au thérapeutiques	5 jours	diarrhée	Stade I en 4 - 5 jours	de 150 X à 300 X en 5 jours Remontée à 98 X après 5 jours d'arrêt	Défavorable D'un seul tenant vers la mort
	90 ml	6 jours	Très bonne	Stade 0 en quelques j.	pas de contrôle	Arrêt des hémorragies Sortie prématurée
	60 ml	6 jours	Très bonne	Stade 0 en quelques j.	75 X	Légère amélioration puis décès par troubles respiratoires et hémorragies massives



5 NOMS
AGE

BILAN CLINIQUE INITIAL

BILAN BIOLOGIQUE INITIAL

	Décompensation éthylque	Stade de l'encéphalo- pathie	Signes hémorra- giques	Autres Signes	Ammonia- mie (maxima)	Pro- throm- bine	Tests hépa- tiques	Aném
21/ M. DES... 53 ans	Gros foie + ictère + petite ascite + oedèmes MI	Stade II - III! -flapping tremor -lenteur d'idée! -tion -latence du -temps de ré- -ponse aux ques- -tions -début état -confusionnel	0	Mauvais état général adressé sur tout pour tr. psychi- ques app. bruta- le (24 H)	130 X	42 %	légèrement perturbés	3.400.
22/ Mme CHOIS 34 ans	Gros foie dur	- Stade I - désorienta- -tion TS légère - apathie	0	-Très mau- vais état général - dénutri- -tion ++	207 X	73 %	nettement perturbés	3.500.
23/ M. DUP... 52 ans	Petit foie + ictère + circulation colla- -térale	Stade I	0	-Mauvais état géné- ral -Bronchite chronique	124 X	55 %	nettement perturbés	3.500.
24/ M. JAK... 52 ans	Gros foie Ascite moyenne A + circulation colla- -térale + oedèmes MI	Stade III Précoma	Moelena	Mauvais état géné- ral -Broncho- pn. augüe -Inf. intes- -tinale	120 X	50 %	très perturbés	2.600.

Autres Examens	Dose	Durée	Tolérance	Clinique	Ammoniémie	Ultérieurement
EEG ralenti	60 ml	14 jours	Très bonne	Stade 0 en quelques J.	66 7	Décès brutal par syndrome hémorragique brutal Hernie hiatale empêchant mise en place S. de Blackmore Conscience et ammoniémie identiques jusqu'à l'accident
	60 ml	14 jours	Très bonne	Stade 0 en quelques jours	120 7	Amélioration clinique Sortie prématurée
	30 ml	7 jours	Très bonne	Stade 0 en quelques J.	20 7	Amélioration clinique Reprise de poids Transfert en phtysio Suspension de tuberculose pulmonaire
	100 ml / 2j 60 ml / 19 j 45 ml / 5j	26 jours	Diarrhée réduction posologie simplement	Stade I (1er j) I → II (1 mois) ↓ IV (mort)	150 7 94 7	Hématémèse ++ Mort coma hépatique brutal + Hyperpyrexie + encombrement pulm.

66 NOMS
AGE

BILAN CLINIQUE INITIAL

BILAN BIOLOGIQUE INITIAL

à

Décompensation éthylrique	Stade de l'encéphalo- pathie	Signes hémorra- giques	Autres signes	Ammoniac (maxima)	Pro- throm- bine	Tests hépa- tiques	Aném.
25/ M. MONT. 56 ans	Gros foie + ascite discrète	Stade II Désorientation TS Obnubilation++ Troubles de l'élocution	- Cachexie - Déshydrata- tion - Ec massive - Hyperther- mie 39° - Inf. urin. gram + - Inf. int. cocci gram-	150	57 %	Perturbés	2.100.0
26/ M. FOU. 62 ans	Hépatomégalie discrète	- Stade II - Somnolence - Désorientation T.S. - Tr. mnésiques - Paresthésies	- Anorexie - Vomisse- ments post- prandiaux - Bronchite chronique	102	63 %	Normaux	1.630.0
27/ M. MAT. 68 ans	Gros foie + ascite + ictère + oedèmes MI	Stade III Précoma hépa- tique	Infection intestinale gram -	120	37 %		3.200.0
28/ M. HEN. 57 ans	Hépatomégalie modé- rée + circulation colla- térale + ascite	Stade 0 - I	Inf. int. gram - Fl. protéo HTA	172	62 %	Normaux	4.800.0

BILAN
BIBLIOTHEQUE
INITIALE

TRAITEMENT PAR LACTULOSE

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Autres Examens	Dose	Durée	Tolérance	Clinique	Ammonémie	Ultérieurement
Copro = C gram - Examen crachats gram - (Klebs)	45 ml	12 jours	Très bonne	Stade 0 - I en 2 semaines	85 γ en 12 jours	Amélioration bilan hépa- tique et des troubles ioniques au début. Puis surinfection pulmonaire Puis uronomie intestinal réduite, état général et mort Hyperpyrexie.
Crachats entérocoques strepto hém	90 ml	21 jours	Très bonne	Stade 0 en quelques jours	28 γ en 21 jours	Stabilisation cirrrose Amélioration affection pulmonaire Psychisme normal
Copro = B Gram -	45 ml	8 jours (jusqu'à sa mort)	Très bonne	Stade I en 24 H	50 γ en 8 j.	Amélioration transitoire état général et état de conscience. Aggravation en 24 heures et décès en coma
Copro ++ = B gram $\ominus$	90 ml	8 jours	Très bonne	Stade 0	70 γ en 8 j.	Cirrrose stabilisée réinf. intest. gran - Ammonémie 180 γ Sortie prématurée Non suivi pour traitement externe par lactulose

7 NOMS
AGE

BILAN CLINIQUE INITIAL

BILAN BIOLOGIQUE INITIAL

	Décompensation éthylrique	Stade de l'encéphalo- pathie	Signes hémorra- giques	Autres Signes	Ammoniac mie (maxima)	Pro- throm- bine	Tests hépa- tiques	Aném-
29/ M. LLO. 55 ans	Petit foie dur + ascite + circulation colla- térale + oedèmes MI	Stade III Précoma	0	S grippal - Très mau- vais état général - Inf. urin. gram -	180 *	36 %	très perturbés	3.300.
30/ M. GUY. 63 ans	Hépatomégalie modé- rée + oedèmes MI + circulation colla- térale	Stade II Petite confu- sion Dysarthrie	0	Emphysème Myocardite Ethy. Surinf. pulmonaire	220 x	57 %	Perturbés	3.370.
31/ Mme GAU. 55 ans	Foie non perçu + ascite +++ + ictère +++ + oedèmes MI	Stade I	0	Epigastral gies Inf. uri- naire	230 x	40 %	perturbés	2.820.
32/ M. REG. 48 ans	Foie non perçu + ascite +++ + ictère + circulation colla- térale	Stade II	Moelena ++	-Troubles ioniques -Très mau- vais état général	182 x	45 %	notablement perturbés	2.900.

TRAITEMENT PAR LACTULOSE

EVOLUTION SOUTS TRAITEMENT

Autres Examens	Dose	Durée	Tolérance	Clinique	Ammoniémie	Ultérieurement
Copro = B Gram -	90 ml	23 jours	Très bonne	Stade I en quelques jours	80 [✓] en 10 jours	Aggravation cirrrose et mort Infection pulmonaire Troubles ioniques graves.
Copro = Bac gram - path.	90 ml	8 jours	diarrhée importante arrêt lactulose	Stade 0 en quelques J.	90 [✓] en 6 jours	Ammoniémie et conscience bonne jusqu'au dernier jour. Etat général $\nearrow$ Stabilisation cirrrose
urine gram -	60 ml puis 45 ml	30 jours	diarrhée transitoire	Stade 0 en quelques j.	150 [✓]	Stabilisation cirrrose Etat général $\nearrow$ Stade 0 Sort prématurément
Hémoculture + Gram $\ominus$	45 ml	20 jours	Très bonne	Stade 0 - I en 20 jours	95 [✓] en 6 jours	Amélioration transitoire cirrrose et encéphalopathie Puis rechute, septicémie, et coma terminal

IV - DISCUSSIONS DE NOS OBSERVATIONS ET COMMENTAIRES

Remarques sur l'aspect clinique des malades présentés

- Pratiquement tous les cas présentés sont des éthyliques chroniques dont l'âge moyen est 54 ans, présentant une cirrhose décompensée (certains ayant permis de suivre l'évolution de la cirrhose au cours d'hospitalisations répétées).

On trouvait chez ces malades :

- 22 fois sur 32 de l'ascite et des oedèmes
- 16 fois sur 32 de l'ictère ou du subictère
- 21 fois sur 32 un gros foie, 7 fois un foie atrophique
- 13 fois sur 32 un état de dénutrition avancé voire une cachexie.
- 22 fois sur 32 : constatation de troubles de la coagulabilité patents avec Temps de Quick $\leq 50\%$
- 21 fois sur 32 : constatation de troubles hépatiques modérément ou profondément perturbés.
- 23 fois sur 32 : anémie $\leq 3.500.000$
- 6 E. E. G. ont présenté des anomalies pouvant être rattachées à l'encéphalopathie (ondes lentes delta).

.../...

- La découverte de l'encéphalopathie s'est faite dans diverses conditions cliniques et biologiques :
 - En phase hémorragique évidents : 10 fois
 - En état d'anémie importante (- de 3.000.000) sans hémorragie : 4 fois.
 - Avec des signes évidents d'encéphalopathie porto cave avancée :
 - Flapping trémor : 4 fois
 - Coma profond : 2 fois
 - Troubles de la conscience importants (pré-coma) : 12 fois.
- Fortuitement découverte par les examens complémentaires en présence de troubles neuropsychiques légers
 - Stade I : 10 fois
 - Stade II : 9 fois.

CLASSIFICATION DES MALADES

Il semble que l'on puisse classer l'ensemble de ces maladies en trois grands groupes :

- 1/ Cirrhotiques décompensés avec syndrome hémorragique + signes neuropsychiques évidents + hyperammoniémie

que l'on pourrait qualifier d'encéphalopathie porto cave aigüe, bien illustrée par les tableaux 1,11.

- 2/ Ethyliques chroniques avec cirrhose décompensée ou non, sans syndrome hémorragique évident, avec signes neurologiques évidents et récidivants avec hyperammoniémie.

que l'on pourrait qualifier d'encéphalopathie porto cave chronique. Bien illustrée par les tableaux 4,14.

- 3/ Cirrhotiques décompensés, sans syndrome hémorragique évident, avec hyperammoniémie, dont les signes neuropsychiques sont plus ou moins marqués.

illustrée par le tableau 28.

C'est-à-dire en pratique : cirrhotiques décompensés présentant une hyperammoniémie isolée.

CONSTATATIONS PARTICULIERES A CHAQUE GROUPE

MALADES DU GROUPE I

- Encéphalopathie porto cave en phase aigüe : 11 cas
observations (1-2-5-10-11-16-17-19-24-26-32).
- troubles de la conscience initiaux
 - importants (III-IV) : 6 cas
 - légers : 5 cas.
- régression des signes neurologiques
 - totale en 2 à 5 jours : 7 cas
 - totale en 7 à 10 jours : 3 cas
 - Nulle : 1 cas (amélioration mais décès brutal par hémorragies terminales.
- tolérance :
 - diarrhée : 4 cas - dont 1 obligeant à l'arrêt du traitement.
 - bien supporté : 7 cas.

MALADES DU GROUPE II

- encéphalopathie porto cave chronique : 5 cas
observations (4-14-25-27-29).

.../...

- troubles de la conscience initiaux
 - importants (III -IV) : 3 cas
 - moyens : 2 cas
- régression des signes neurologiques
 - partielle mais nette et passagère : 4 cas
 - non significative : 1 cas
- tolérance
 - diarrhée : 2 cas
 - dont 1 obligeant à l'arrêt du traitement.

MALADES DU GROUPE III

- encéphalopathie porto cave "subaigüe" (essentiellement hyperammoniémie isolée).
observations (3-6-7-8-9-12-13-15-18-20-21-22-23-28-30-31)
- . cirrhose décompensée : 13 cas
- . cirrhose en apparence compensée : 3 cas (8-9-22)
- troubles de la conscience initiaux :
 - importants (III) : 3 cas (15-19-21)
 - légers (1-II) : 13 cas
- régression des troubles :
 - totale en quelques jours : 13 cas
 - nulle ou non significative : 3 cas (8-13-18)
- tolérance :
 - très bonne : 8 cas
 - diarrhée : 4 cas (15-18-30-31).



CONSTATATIONS GENERALES

- Diverses remarques peuvent être faites sur l'utilisation du lactulose et de ses effets dans notre expérience.

- Notons que le traitement a été toujours entrepris après la confirmation d'un taux anormal d'ammoniémie (au moins dans notre expérimentation).

Tous les cas sauf I (n° 26) ont eu une ammoniémie veineuse à 120 γ au moins une fois dans l'évolution :

dont { - 13 au-dessus de 200 γ
 (- 23 au-dessus de 150 γ

I/ En premier lieu, le lactulose a été dans la plupart des cas bien toléré puisque 9 fois sur 32 une diarrhée a été observée laquelle n'a obligé à stopper le traitement que trois fois seulement sur 9 (Obs. 11-14-30), les 6 autres cas ayant permis de continuer l'administration de la drogue après réduction de la posologie.

Une fièvre a été notée à 2 reprises, mais dans ces observations n° 5 et 12, il existait des signes infectieux digestifs à coproculture gram $\ominus$.

2/ L'efficacité et la rapidité d'action sur la conscience

.../...

a été frappante puisqu'on note :

- retour à la conscience normale dans 23 cas sur 32, dont 9 cas représentent des troubles importants (stage III ou IV).

Ce retour de la conscience se faisant en quelques jours (en général 3 à 4), 4 fois en une semaine ou plus, 2 fois de façon plus spectaculaire en quelques heures (16-17).

- un effet notable mais incomplet dans 3 cas.
- un effet discutable ou très léger dans 6 cas.

3/ Un décalage a pratiquement toujours été noté entre le retour à un bon état de conscience et la chute du taux d'ammoniémie lequel nous a semblé toujours plus long à se normaliser.

N.B. On a pu constater à plusieurs reprises en cours de traitement la remarquable tolérance neurologique d'un taux d'ammoniémie très élevé (dépassant 150%).

4/ On a été frappé par la fréquence des infections intestinales, à Bailles gram - avec coproculture positives (14 fois sur 32).

5/-Les doses d'attaque utilisées ont été variables suivant l'état initial du malade et parfois suivant le taux d'ammoniémie.

.../...

Elles ont varié entre 45 et 100 ml (deux fois seulement 120 ml).

- Les doses d'entretien ont été adaptées bien sûr d'après l'état clinique et biologique du malade mais aussi d'après l'effet laxatif du produit en suivant les recommandations de Bircher qui préconise une dose assurant un transit quotidien de 2 selles molles : elles ont varié entre 30 et 90 ml.

6/ La durée du traitement a été également variable allant de 6 à 90 jours, guidée par la chute de l'ammoniémie veineuse, au-dessous de 90 μ /100 ml. (taux normal pour la technique utilisée : 60 μ).

V - CONCLUSION

En résumé de l'utilisation du lactulose administré par os (et une fois par voie rectale associée) dans l'encéphalopathie porto cave chez 32 éthyliques présentant des signes de cirrhose décompensée à des degrés divers, on a obtenu les résultats suivants :

- EFFICACITE et RAPIDITE d'action sur les troubles de la conscience dans une forte proportion des cas (23 cas sur 32 retrouvent un état de conscience normal, 4 cas sont nettement améliorés mais de façon passagère seulement, 5 cas ne sont pratiquement pas modifiés).
- EFFET marqué sur le taux d'ammoniémie veineux (celle-ci toutefois se normalise plus lentement que les troubles de la conscience).
- . Effet très net : 24 cas (Cas n° 1.2.3.4.5.8.9.12.13.15.16.18.20.21.22.23.25.26.27.28.29.30.31.32).
- . Effet peu marqué : 3 cas (cas n° 6.11.17)
- . Sans effet : 1 cas (cas n° 14)
- . Effet transitoire seulement, l'ammoniémie s'aggravant ensuite irréversiblement : 2 cas (cas n° 7.24).
- . Effet peu stable nécessitant une reprise du traitement : 2 cas (cas n° 10.15).

.../...

Le lactulose semble sans effet sur le coma évolutif de la cirrhose et nombre de malades après une amélioration transitoire des troubles de la conscience et du taux d'ammoniémie ont vu leur coma ou leur précoma s'aggraver de façon irréversible (souvent à la suite d'hémorragies intestinales).

La tolérance du lactulose a été très bonne sauf dans 6 cas sur 32 où la diarrhée a cédé après réduction des doses prescrites, 2 cas seulement obligeant momentanément à suspendre la thérapeutique.

Nos essais sur le lactulose nous ont paru très encourageants et ce médicament capable de rendre de grands services dans le traitement de l'encéphalopathie porto cave. Dans les cas les plus graves, ce produit nous a permis de rétablir un contact et de reprendre le dialogue avec des malades en précoma ou coma de façon rapide. Dans les cas moins aigus (stade I et II, classification du Professeur LEGER), il nous a la plupart du temps permis de ramener à la normale un état de conscience notablement perturbé et de lutter contre les poussées ammoniémiques paroxystiques que certains d'entre-eux présentaient. Les malades traités par le lactulose ont pu s'alimenter sans restrictions diététiques notables, hormis le régime sans sel.

Le lactulose est très bien toléré et facile à administrer.

Il semble donc être une drogue simple, sûre, atoxique, maniable, efficace et digne d'être présenté sans restriction aussi bien dans un service de médecine générale que chez le praticien.

Vu le président
de thèse

M. Le Professeur : M. CACHIN

Vu le Doyen

M. Le Professeur DROUET

Vu le Recteur

M. ROCHE

VI - BIBLIOGRAPHIE

- 1/ - BIRCHER J., MULLER J., GUGGENHEIM P. and HAEMMERLI U.P.
Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy
with lactulose. Lancet 1966
- 2/ - CACHIN M. Rapport d'expertise clinique.
- 3/ - CHARBONNIER A. Biologie du coma hépatique, cours supérieurs sur les grands syndrômes d'urgence, hôpital Santa Cruz, Barcelone, avril 1969
- 4/ - CHARBONNIER A. Traitement du coma hépatique et de l'encéphalopathie porto cave par le lactulose.
- 5/ - FUNG W.P. et KHOO O.T. Treatment of chronic hepatic encephalopathy with lactulose. Med. J. Astr. 1968
- 6/ - ELKINGTON S.G., FLOCH, CONN Lactulose in the treatment of chronic portal systemic encephalopathy.
- 7/ - HAM E.J. ten. Biochemical experiments with Lactulose N.V. Philips - Duphar Research Laboratories, August 1962.
- 8/ - HOFFMAN K., MOSSEL D.A.A., KORUS W. and KAMER J.H. VAN DE. Investigations on the mode of action of lactulose (β -galactosido - fructose). Klin.Wschr.1964
- 9/ - LAMBLING A. Rapport d'expertise clinique.
- 10/ - LANDE M. Clot Paimbeuf. Un correcteur des métabolismes bactériens du colon : traitement moderne des encéphalopathies porto cave.
- 11/ - LANDE M. Clot-Paimbeuf C.I. Traitement des encéphalopathies porto-caves par le lactulose. Presse méd. 1968

- 12/ - LEGER L. Communication at the Intern. Sympos. on portal hypertension Bad Ragaz Oct. 1967 by Demeulenaere L. Presse méd. 1967
- 13/ - LEGER L. Rapport d'expertise clinique.
- 14/ - MALLET R. Rapport d'expertise clinique.
- 15/ - MARKOFF N.G. Portal-systemic encephalopathy treated with lactulose. Lancet 1966
- 16/ - ROTTIERS R., DEMEULENAERE L., GROOTE J. de, and STANDAERT L. Communication at the joint session of the Flemish and Dutch Association of Gastroenterologists, Leyden 1967
- 17/ - ROTTIERS R., EGMOND van J., VERBRUGGEN R., DIERICK G., VERMEULEN A., GROOTE de J., STANDAERT L. and DEMEULENAERE L. Cirrhosis, hyperammonemia and lactulose. Gastro-entérologie 1968
- 18/ - TANAKA F. Experimental and clinical studies on digestion ; absorption and utilisation of Lactulose. Bulletin of Kobe Medical College 1960.

